

**FARMACI
EMETICI E
ANTIEMETICI**

VOMITO

Riflesso protettivo finalizzato all' eliminazione dallo stomaco di sostanze dannose;

Sintomo di varie condizioni come cinetosi, iperemesi in gravidanza, chemioterapia antitumorale;

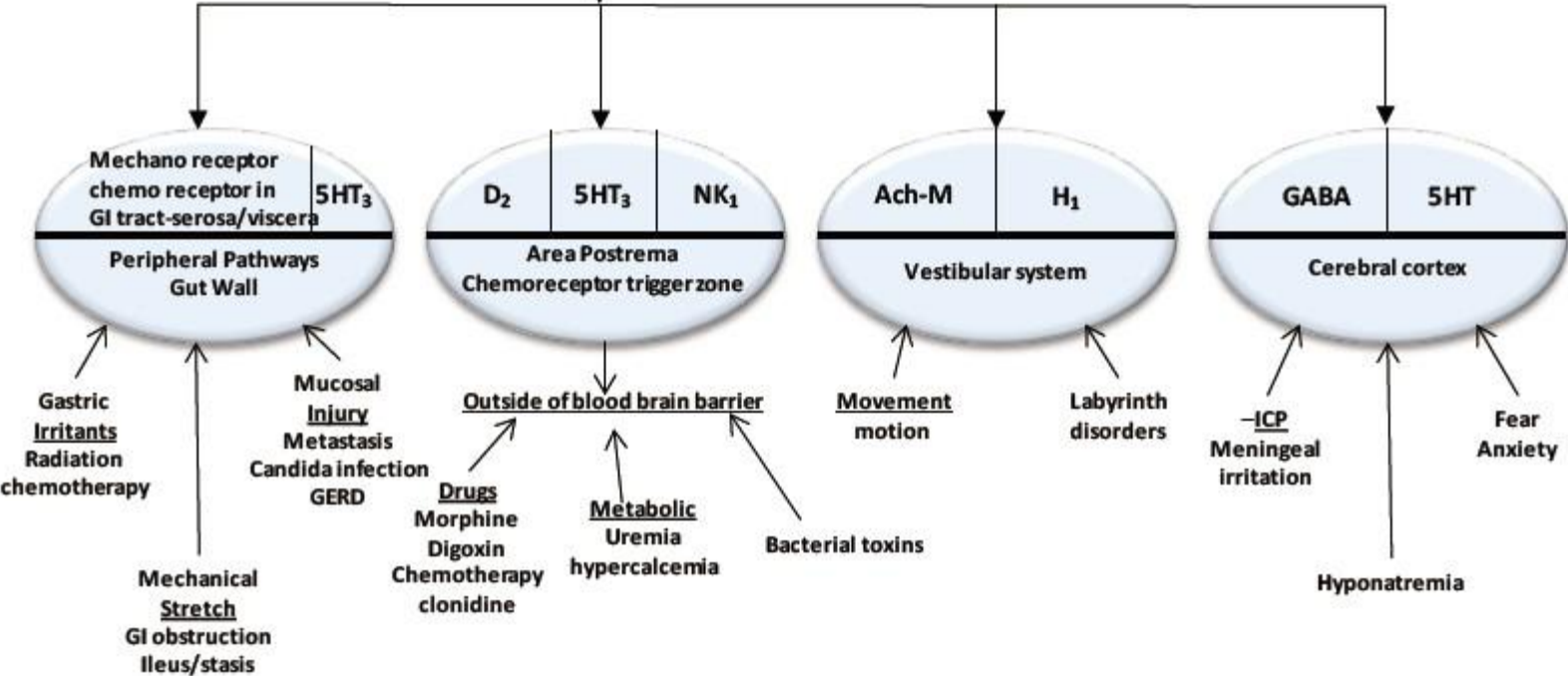
VOMITO protratto

Squilibri elettrolitici

NAUSEA/VOMITING

Vomiting Center

Ach-M H₁ 5HT₂ μ opioid



Il CENTRO DI CONTROLLO DEL VOMITO ha sede nel bulbo, a cui giungono fibre afferenti e da cui partono fibre efferenti;

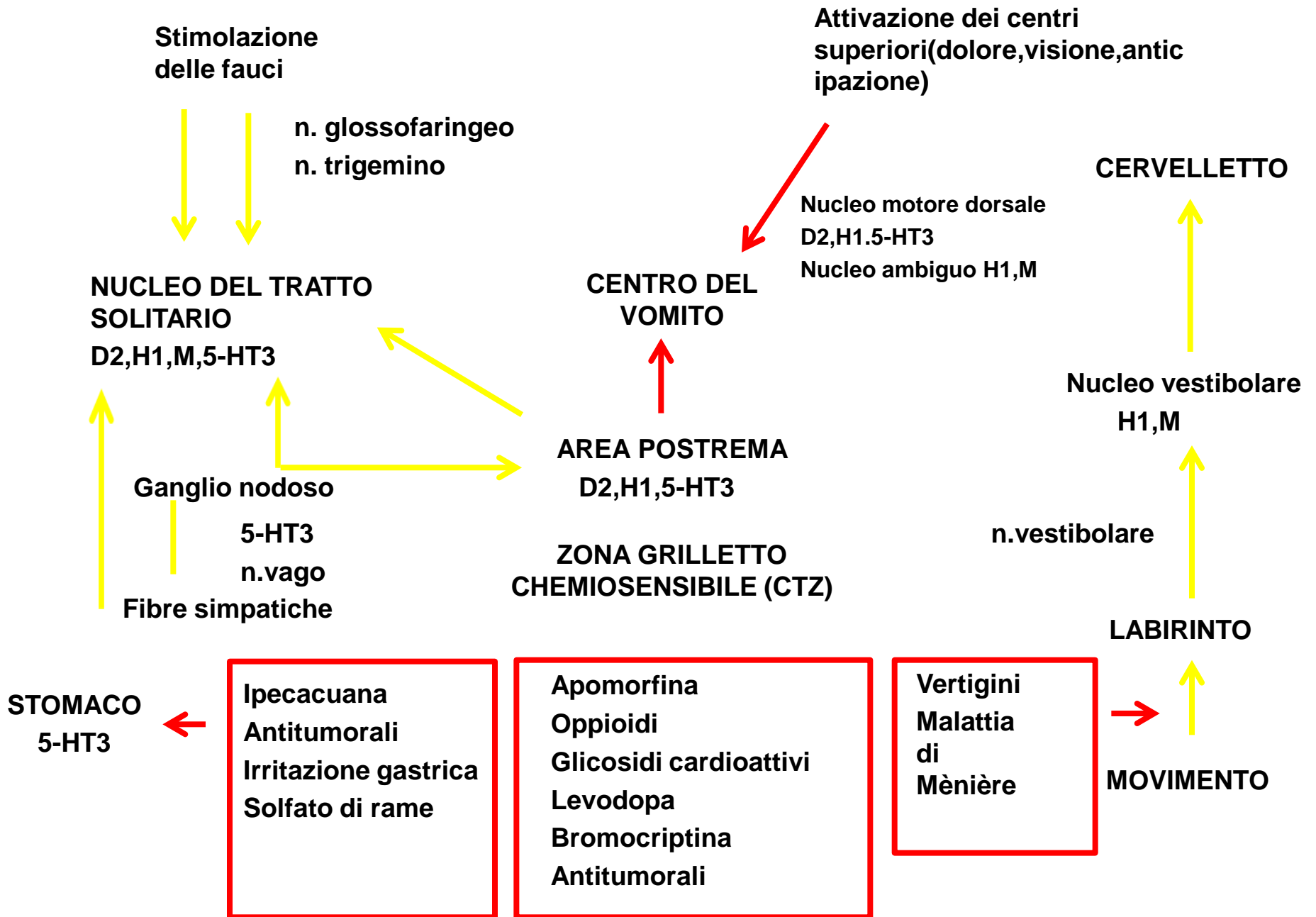
Le fibre afferenti provengono da :

-corteccia cerebrale (sensazioni psichiche, visive o olfattive possono indurre il vomito);

- cervelletto, che riceve fibre da vestibolo dell' orecchio (vomito da cinetosi);

- nucleo del tratto solitario, che riceve gli stimoli dall'apparato digerente;

- zona chemocettrice dall'area postrema, stimolata da tossine nel sangue.



Chemoreceptor trigger zone (CTZ)

Chemorecettori posti nell'area postrema nel pavimento del IV ventricolo in vicinanza del centro del vomito;

Risponde a sostanze tossiche presenti nel sangue poiché si trova fuori dalla barriera emato-encefalica;

Presenta recettori D2, 5-HT3, istamina, oppioidi e muscarinici

Fasi della risposta emetica

L'atto del vomito é composto da due fasi consecutive:

- 1) fase prodromica (detta anche pre-eiettiva), caratterizzata dall'insorgenza di nausea, associata a sudorazione fredda, pallore, midriasi e tachicardia, che indicano uno stato di attivazione del sistema simpatico;**
- 2) fase di eiezione, caratterizzata dalla comparsa dei conati e del vomito vero e proprio, ovvero dall'espulsione forzata del contenuto gastrico attraverso il cavo orale**

FARMACI EMETICI

- Sciropo di ipecacuana;**
- Apomorfina**

FARMACI EMETICI

SCIROPPO DI IPECACUANA:

Preparazione galenica contenente gli alcaloidi emetina e cefaleina;

E' in grado di evocare il vomito entro 20-30 min dalla somministrazione:

- Sia tramite un'azione irritante diretta sulla mucosa gastrica;**
- Sia con un effetto stimolante sulla CTZ**

REAZIONI AVVERSE

- **Diarrea**
- **Sonnolenza o letargia**
- **CARDIOTOSSICITA'** (se la risposta non si manifesta nei empi stabiliti è opportuno rimuovere il farmaco mediante lavanda gastrica)

APOMORFINA

E' un derivato della morfina;

Agonista dei recettori D2;

L'azione emetogena:

- insorge nell'arco di 3-5 min;**
- Dipende dalla capacità di stimolare i recettori D2
nella CTZ;**

L'apomorfina, inoltre, non è efficace per via orale e deve essere somministrata per via parenterale, di solito per iniezione sottocutanea.

Vantaggi rispetto all'ipecacuana:

- 1. si può effettuare la somministrazione anche ai pazienti che non collaborano;**
- 2. è possibile indurre più atti emetici**

**Prevale un' azione sedativa, per cui
è CONTROINDICATO l' uso con
farmaci ad azione deprimente sul
SNC**

FARMACI ANTIEMETICI

- **Farmaci Antidopaminici;**
- **Farmaci Antiserotoninici**
- **Farmaci Antistaminici**
- **Farmaci Antimuscarinici**
- **Cannabinoidi**
- **Farmaci antagonisti dei recettori della sostanza P**
- **Glucocorticoidi**
- **Benzodiazepine**
- **Piridossina o vit. B6**

FARMACI ANTIDOPAMINICI

Comprendono:

- **BUTIRROFENONI (DOMPERIDONE)**
- **BENZAMIDI (METOCLOPRAMIDE)**

Effetti:

- **Antagonismo dei recettori D2 coinvolti nella trasmissione dell' impulso dal CTZ al centro del vomito;**
- **Blocco dei recettori D2 periferici nel sistema GI determinando facilitazione della motilità da disinibizione dei neuroni post-gangliari colinergico;**

INDICATI PER:

Vomito da:

- **chemioterapia**
- **antitumorali e terapia radiante**
- **emicrania**

REAZIONI AVVERSE

Sonnolenza e stanchezza

METOCLOPRAMIDE: passa la BEE → **Disturbi extrapiramidali e iperprolattinemia**

DOMPERIDONE: non passa la BEE → **No disturbi extrapiramidali**

INTERAZIONI(1)

- **Farmaci anticolinergici ne antagonizzano l'effetto antidispeptico sulla motilità intestinale;**
- **Antiacidi e antisecretori ne riducono la biodisponibilità;**
- **Anti Mao e neurolettici aumentano il rischio di sintomi extrapiramidali in metoclopramide;**

INTERAZIONI(2)

- **Sedativi, ipnotici e tranquillanti hanno azione sinergica sul SNC;**
- **Per il loro effetto procinetico possono diminuire l'assorbimento di teofillina e accelerare quello di alcool, aspirina, paracetamolo, tetraciclina e levodopa.**

CONTROINDICAZIONI

- **Ipersensibilità al principio attivo**
- **La metoclopramide è controindicata in pazienti pediatrici e non deve essere usata in alcuna circostanza a causa del rischio di reazioni neurologiche e di metemoglobinemia.**

ALTRI ANTAGONISTI DOPAMINERGICI

FENOTIAZINE (antipsicotici)

**Uso limitato dalle reazioni avverse nel
SNC**

FARMACI ANTISEROTONINICI

Comprendono:

-ONDANSETRON (T_{1/2} 3 ORE)

-TROPISETRON (8 ORE ORALE)

-GRANISETRON (9 ORE E.V.)

Più l'emivita è lunga, meno dosi giornaliere sono sufficienti per mantenere l'effetto antiemetico

Indicati per

Vomito da:

- Chemioterapici e radioterapia (inducono liberazione di serotonina dal sistema GI provocando attivazione dei recettori 5HT3 e inizio del riflesso del vomito)**

EFFETTI

Antagonismo 5HT3 nell' area postrema

REAZIONI AVVERSE

Cefalea

CONTROINDICAZIONI

Ipersensibilità al principio attivo

FARMACI ANTAGONISTI DEI RECETTORI DELLA SOSTANZA P

Comprendono:

- **APREPITANT**
- **NETUPITANT**

Effetti:

antagonismo dei recettori NK1

Indicati:

in co-somministrazione con glucocorticoidi e antiserotoninici contro il vomito acuto;

Reazioni avverse:

- Affaticamento;**
- Vertigini;**
- Diarrea;**
- dolori addominali;**
- acne**

FARMACI ANTISTAMINICI

Comprendono:

- **MECLOZINA**
- **PROMETAZINA**
- **CICLIZINA**

Effetti:

Antagonismo H1

Indicati:

- nella profilassi e terapia della cinetosi o
sindrome da movimento;**
- nelle sindromi menieriformi**

**Meclozina e prometazina sono efficaci anche
nel trattamento dell'iperemesi gravidica**

Reazioni avverse:

-sedazione.

Alcuni di questi farmaci possiedono anche attività antimuscarinica e possono quindi causare la comparsa di xerostomia, ritenzione urinaria e stipsi

FARMACI ANTIMUSCARINICI

Sono in grado di attraversare la BEE;

Comprendono:

- ATROPINA
- SCOPOLAMINA

Effetti:

**antagonismo dei recettori
muscarinici**

Indicate:

nel vomito indotto da movimento

**La somministrazione per via transdermica di
SCOPOLAMINA, sotto forma di cerotti applicati sulla
cute della regione retroauricolare, si é rivelata di
particolare utilità nella prevenzione delle cinetosi
permettendo un rilascio costante del farmaco e
un'azione antiemetica prolungata fino a 72 ore**

Reazioni avverse:

- Xerostomia;**
- Sonnolenza;**
- disturbi visivi;**
- ritenzione urinaria;**
- stipsi**

CANNABINOIDI

Comprendono:

- **DRONABINOLO**
- **NABILONE**

Effetti:

**stimolano il recettore cannabinoide CB1 in
centro del vomito**

Indicati:

**nella terapia del vomito indotto da
chemioterapia (non in Italia)**

Reazioni avverse:

- Euforia, sedazione e sonnolenza (aumentano con dose e tempo di utilizzazione);**
- Sindrome di astinenza in caso di brusca sospensione (irritabilità, insonnia e irrequietezza)**

GLUCOCORTICOIDI

Indicati per:

**contrastare il vomito indotto da farmaci citotossici
e vengono impiegati in associazione con altri
farmaci antiemetici**

Es. DESAMETASONE + METOCLOPRAMIDE

MECCANISMO D'AZIONE

Ipotesi:

- 1. Un' azione inibitrice sulla sintesi di mediatori prostanoidi in accordo con il fatto che le prostaglandine E2 ed F2 α sono capaci di evocare il vomito;**
- 2. Bloccano anche la formazione di prodotti della lipossigenasi implicati nella patogenesi dell'edema cerebrale e quindi nella comparsa del vomito di origine centrale;**

BENZODIAZEPINE

Comprendono:

- **DIAZEPAM**
- **LORAZEPAM**

INDICATI PER:

Ridurre la nausea e il vomito in chemioterapia.

II MECCANISMO D'AZIONE sembra correlato:

- **ai loro effetti sedativi e ansiolitici**
- **alla capacità delle benzodiazepine di causare amnesia questo spiegherebbe la loro efficacia nel ridurre l'incidenza del vomito anticipato, indotto dalla vista e dagli odori tipici degli ambienti nei quali il paziente é stato precedentemente sottoposto a chemioterapia e dove egli ha già sperimentato nausea e vomito**

PIRIDOSSINA O VITAMINA B6

Indicata nel trattamento del vomito associato a gravidanza e radioterapia;

MECCANISMO D'AZIONE:

la piridossina é il cofattore dell'enzima acido glutammico-decarbossilasi, responsabile della sintesi di GABA.

piridossina potrebbe quindi potenziare la sintesi di GABA e di conseguenza causare una riduzione dell'eccitabilità del sistema nervoso centrale

REAZIONI AVVERSE:

E' ben tollerata ma a dosi elevate può insorgere neuropatia caratterizzata da intorpidimento e parestesie delle estremità inferiori

**FARMACI CHE
REGOLANO LA
MOTILITA'
GASTROINTESTINALE:
PROCINETICI**

PROCINETICI

Sono utilizzati clinicamente per il trattamento dei disordini funzionali associati a rallentamento del transito gastrointestinale, quali dispepsia, stasi gastrica, costipazione funzionale e intestino irritabile nella variante con stipsi

I PROCINETICI si classificano come:

I Generazione: antagonisti D2(domperidone, levosulpiride,metoclopramide);

II Generazione: agonisti 5HT4 e antagonisti 5HT3 (cisapride, renzapride,zacopride,mosapride);

III Generazione: agonisti parziali 5HT4 (prucalopride, tegaserod)

PRIMA GENERAZIONE

Antagonisti dei recettori inibitori D2;

Il blocco dei recettori pregiunzionali inibitori D2 periferici presenti nei motoneuroni colinergici intrinseci che innervano lo stomaco determina facilitazione della liberazione di Acetilcolina con conseguente:

1. Riduzione del tono dello sfintere esofageo inferiore;

2. Riduzione del tono gastrico e della pressione endogastrica;

3. Inibizione della coordinazione antro-duodenale

Inoltre tutti i PROCINETICI anti-D2 sono in grado di:

- **bloccare i recettori localizzati nell'area postrema (effetto antiemetico);**
- **bloccare i recettori D2 presenti nel centro del vomito (quelli in grado di passare la BEE : levosulpiride e metoclopramide)**



antagonismo su 5HT3 e agonismo su 5HT4

DOMPERIDONE

- Antagonista D2;**
- Emivita 7-8 ore;**
- Biodisponibilità bassa: assorbimento ridotto dal cibo;**

- **Metabolizzazione intestinale in metaboliti inattivi;**
- **Ampio metabolismo di primo passaggio epatico;**
- **Eliminazione fecale**

UTILE PER:

- **Disturbi del tratto GI superiore(dispepsia funzionale, gastroparesi idiopatica o diabetica);**
- **RGE in associazione con inibitori della secrezione acida gastrica;**
- **Antiemetico per nausea e vomito di varia origine;**
- **Ipotensione ortostatica e vomito indotto da L-dopa**

Reazioni avverse

- **iperprolattinemia : porta a Gnecomastia, galattorrea, amenorrea**
- **Rari effetti extrapiramidali (non passa agevolmente la BEE;
più frequenti in bambini ed anziani**

Interazioni

Cimetidina e altri H2 antagonisti dell'istamina aumentano il pH

Riducono l'assorbimento di domperidone

Controindicato:

in pazienti con problemi cardiaci

LEVOSULPIRIDE

- **A basse dosi antagonizza D2 presinaptici periferici;**
- **Ad alte dosi antagonizza anche D2 presinaptici centrali(passa la BEE: effetto antipsicotico e antidepressivo);**
- **Antagonismo recettori 5HT4 (EFFETTO PROCINETICO)**

- **Biodisponibilità bassa (ridotta dal cibo);**
 - **Emivita 6-10 ore;**
- **Metabolismo nullo: eliminata inalterata con le urine;**

Utile per:

- **Disturbi motilità del tratto gastrointestinale superiore (dispepsia funzionale, gastroparesi idiopatica o diabetica);**
- **RGE in associazione con inibitori della secrezione acida gastrica;**
- **Antiemetico per nausea e vomito di varia origine**

Reazioni avverse:

- **Iperprolattinemia;**
- **Scarsi effetti extrapiramidali**

Controindicata:

- **Gravidanza;**
- **Pazienti parkinsoniani;**
- **Disturbi cardiovascolari;**
- **Insufficienza renale**

METOCLOPRAMIDE

- **Antagonista D2 pre e post-giunzionale;**
- **Antagonista 5HT4**

-Buon assorbimento orale;

-Significativo primo passaggio epatico;

Emivita 2,5-5 ore

Utile in:

- **Disturbi motilità del tratto gastrointestinale superiore (dispepsia funzionale, gastroparesi idiopatica o diabetica);**
- **RGE in associazione con inibitori della secrezione acida gastrica;**
- **Antiemetico per nausea e vomito di vari origine;**
- **Facilita l'intubazione dell'intestino tenue per biopsia;**
- **Riduce i tempi di svuotamento gastrico**

Reazioni avverse:

- **iperprolattinemia;**
- **Sintomi extra piramidali;**
- **Discinesie tardive (in caso di somministrazione prolungata);**
- **Sonnolenza ;**
- **Diarrea;**
- **depressione**

Controindicato in:

- **Gravidanza;**
- **Allattamento;**
- **Disturbi cardiaci;**
- Insufficienza renale**
- Epilessia**
- MP**

Interazioni:

- **Aumentato assorbimento di aspirina e paracetamolo (ne potenzia l'effetto);**
- **Analgesici oppioidi e antimuscarinici antagonizzano l'effetto della metoclopramide a livello del tratto GI;**
- **Antipsicotici aumentano il rischio di effetti extrapiramidali;**
- **Aumenta le concentrazioni plasmatiche di L-dopa;**

ALTRI PROCINETICI DI PRIMA GENERAZIONE

- **Bromopride**
- **Clebopride**

PROCINETICI DI SECONDA GENERAZIONE

Agonisti dei recettori 5HT4 e antagonisti 5HT3

**L'effetto totale è una riduzione del volume soglia necessario
all'insorgenza delle contrazioni peristaltiche riflesse
con facilitazione della propulsione
e dello svuotamento gastrico e duodenale**

La serotonina è liberata dalle cellule enterocromaffini del tratto GI

Non hanno effetti su recettori D2

**Eliminate le reazioni avverse da blocco D2
(iperprolattinemia e parkinsonismo)**

**Hanno effetto antiemetico, ma correlato ad antagonismo 5HT3
(non antagonismo D2 come I generazione)**

CISAPRIDE

- Prototipo dei procinetici di seconda generazione ;
- Ritirato dal commercio in Italia a causa di cardiotoxicità (blocco delle correnti ripolarizzanti del potassio) ;
- Interazione con inibitori CYP3A4 (antifungini , imidazolici e macrolidi)
 - ne aumentavano la concentrazione ematica e la cardiotoxicità

RENZAPRIDE

- Rapido assorbimento orale ———> Limitato da antiacidi e cibo
- Emivita 6-8 ore
- Eliminato dal rene in forma immodificata (no metabolismo epatico)

Utile in :

- **disturbi legati allo svuotamento gastrico (effetti procinetici in tratto GI superiore);**
- **gastroparesi idiopatica e diabetica ;**
- **intestino irritabile associato a costipazione.**

REAZIONI AVVERSE

SNC :

- emicrania;**
- sonnolenza;**
- vertigini**

GI :

- diarrea transitoria**

CONTROINDICAZIONI:

- **Gravidanza ;**
- **bambini ;**
- **soggetti ipersensibili ad antagonisti 5HT3**

PROCINETICI DI TERZA GENERAZIONE

- **5HT4 agonisti selettivi**

- **Effetto procinetico esteso ai tratti inferiori del tubo digerente**

- **Non hanno effetti sui recettori D2 : eliminate reazioni avverse da blocco D2 (iperprolattinemia e parkinsonismi)**

- **Non hanno effetto antiemetico (mancando sia l'antagonismo su 5HT3 che su D2)**

PRUCALOPRIDE

Accelera il transito oro-cecale;

Aumenta la frequenza e riduce la consistenza delle feci,riduce il gonfiore e la percezione del dolore da distensione rettale

Utile in :

- costipazione funzionale (specie in sindrome dell'intestino irritabile);

- Non è cardi tossico

Reazioni avverse:

- **Diarrea;**
- **Flatulenza ;**
- **Nausea leggera ;**
- **Cefalea**

TEGASEROD

- **Non disponibile sul mercato europeo ;**
- **Stimola la motilità del colon , aumenta lo svuotamento gastrico e la velocità di transito intestinale e colico ;**
- **Riduce dolore da distensione**

Utile in :

- **costipazione funzionale (specie in sindrome dell'intestino irritabile) ;**
- **solo nelle donne (negli uomini ha scarso effetto)**

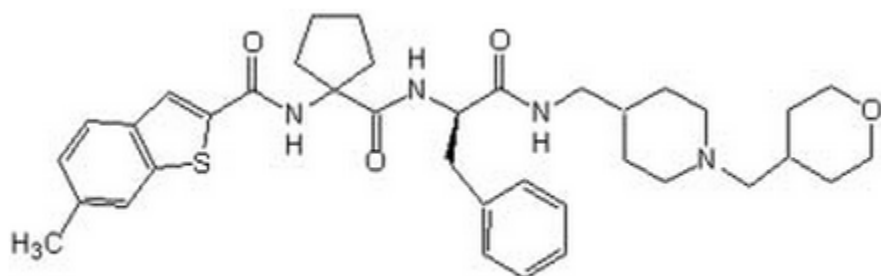
**Biodisponibilità bassa , ridotta da cibo
(assumere prima dei pasti) ;**

- Emivita 11 ore;**
- eliminazione fecale;**
- Non è cardi tossico;**
- Non attraversa la BEE (scarse reazioni su SNC)**

REAZIONI AVVERSE

GI :

- **diarrea transitoria ;**
- **flatulenza ;**
- **nausea ;**
- **dolori addominali**



IBODUTANT

Antagonista dei recettori NK₂ delle tachichinine per la terapia orale della sindrome del colon irritabile con diarrea (IBS-D)

Attuale fase di sviluppo: Fase clinica III

*"Abbiamo iniziato a progettare lo studio IRIS-2 nel 2009. Il primo paziente ha iniziato la terapia con Ibodutant in ottobre 2010 e l'ultimo l'ha completata in maggio 2012. La molecola Ibodutant è "nata" nei laboratori della ricerca Menarini di Firenze nel 2002 e il progetto di sviluppo è iniziato nel 2004. Le radici di questo progetto sono però più lontane e praticamente coincidono con la nascita della **ricerca Menarini, che negli anni '80 e '90 ha operato una serie di scoperte scientifiche** su questo argomento che hanno costituito il know-how necessario per la successiva fase di sviluppo", ha commentato **Carlo Alberto Maggi**, Direttore della Ricerca e Sviluppo del Gruppo Menarini.*